pH 반응성 고분자와 알지네이트로 구성된 하이드로젤의 특성분석

최지연†

도쿄대학교 재료공학과 한국에너지기술연구원 제주글로벌연구센터 해양융복합연구실 (2017년 6월 13일 접수, 2017년 7월 24일 수정, 2017년 7월 31일 채택)

Characterization of Hydrogel Made by pH-responsive Polymer and Alginate

Jiyeon Choi†

Department of Materials Engineering, School of Engineering, The University of Tokyo,
7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8656, Japan

Jeju Global Research Center, Korea Institute of Energy Research, 200 Haemajihean-ro, Gujwa-eup, Jeju 63357, Korea

(Received June 13, 2017; Revised July 24, 2017; Accepted July 31, 2017)

초록: 페닐보론산(4-vinylphenyl boronic acid, VPBA)과 N,N-dimethylaminoethyl methacrylate(DMAEMA)은 주변 pH 변화에 따라 관능기가 활성화된다. 즉, VPBA는 1,2- 또는 1,3-diol과 pH 8 이상에서 공유결합이 가능하며, DMAEMA는 pH 7 이하에서 4차 암모늄으로 이온화되어 정전기적 인력을 유도할 수 있다. 이를 바탕으로 본 연구에서는 VPBA, DMAEMA를 성분으로 하는 생체친화적 인지질 고분자 phospholipid polymer(PMDV)를 합성하였고, 1,2-diol과 카복실기를 동시에 가지는 알지네이트(alginate, ALG)와 함께 PMDV/ALG 하이드로젤을 제조하였다. PMDV 수용액이 pH 3일 경우, DMAEMA와 ALG간의 이온결합, pH 7에서는 VPBA와 1,2-diol간의 공유 결합 및 이온결합, pH 9에서는 공유결합만으로 하이드로젤이 형성됨을 레오미터를 통해 확인하였다. 또한 각각의 결합을 저해하는 NaCl(150 mM) 또는 글루코스(1 M)를 통해 PMDV/ALG 하이드로젤 분해를 확인하였다. Layer-by-layer(LbL) 적충법으로 PMDV/ALG 다충 하이드로젤 및 ALG와 VEGF간의 친화력을 이용하여 pH 7에서 LbL 적충법을 통해 단백질이 담지된 다충 하이드로젤 제조 및 평가를 시행하였다. 본 연구를 통해, LbL법에 의해 약물 담지 층의 위치 변화 및 방출 제어 등의 가능성을 확인할 수 있었으며, 생체 친화적 하이드로젤로써 다양한 의료용 디바이스에 사용될 수 있기를 기대한다.

Abstract: 4-Vinylphenylboronic acid (VPBA) and *N,N*-dimethylaminoethyl methacrylate (DMAEMA) are pH-sensitive compounds; VPBA can bind to cis-diol compounds above pH 8 to form covalent bonds, while DMAEMA unit is activated to quaternary ammonium through ionization below pH 7. In this study, a phospholipid polymer (PMDV) composed of VPBA, DMAEMA, and 2-methacryloylphosphorycholin was synthesized and reacted with alginate (ALG) to form a hydrogel, which is a polysaccharide comprising two repeating carboxylated monosaccharide units. The hydrogel was characterized using a rheometer (for gelation and gel dissociation), FTIR, and SEM. Furthermore, multilayered hydrogel was fabricated by PMDV and ALG via layer-by-layer (LbL) method. The affinity between ALG and vascular endothelial growth factor (VEGF) was exploited to load VEGF into ALG layer through LbL method, which was confirmed by SPR analysis. The driving force can be controlled by changing the pH for the fabrication of PMDV/ALG hydrogel for application in drug delivery system.

Keywords: polymer, pH-responsive, hydrogel, alginate, surface plasmon resonance.

서 론

하이드로젤은 수용성 고분자간의 가교 결합을 통해 3차원

다양하고 광범위한 분야에서 사용되고 있는 소재이다. ¹² 고분 자간의 가교 형성은 물리적(수소결합 또는 정전기적 인력) 또 는 화학적(공유결합) 분자간 결합으로 이뤄지고, 사용되는 고

분자의 조성, 농도 등으로 하이드로젤의 벌크적 특성을 제어할 수 있다. 특히, 높은 함수율, 젤 내부의 기공도(porosity), 가교밀도 조절을 통해 하이드로젤에 담지된 약물 방출 제어

의 망상구조를 형성하며, 조직공학, 재생의학, 약물 전달 등

[†]To whom correspondence should be addressed. E-mail: jychoi@kier.re.kr ©2017 The Polymer Society of Korea. All rights reserved. 가 가능하다. 또한 pH, 온도, 및 등 외부 환경 변화에 응답하는 형식으로 외부자극 응답성 하이드로젤같은 구조나 기능의 변화는 약물 전달 위치 및 방출 시간 조절 등의 형태로 응용할 수 있다.²

페닐보론산(4-vinylphenyl boronic acid, VPBA)은 pH 8이상에서, 1,2-또는 1,3-diol과 같은 cis-diol들과 공유결합이 가능한 화합물로 알려져 있다.³ 이런 특성은 글루코스와 같은 다당류와의 결합이 가능하여 혈당 농도에 의해 인슐린을 방출하는 약물전달 시스템으로 연구되기도 하였다.⁴

인지질 고분자(phospholipid polymer)는 세포막 구성 성분 중 하나인 phosphorylcholine (PC) 그룹을 가지며, 비특이적 단백질의 표면 흡착 저해와 혈액 적합성, 세포 및 조직 내의 염증 반응 저감 등 생체친화성이 뛰어난 소재로 알려져 있다.57 하이드로젤과 관련해서 정전기적 인력을 이용하거나,8 VPBA 와 cis-diol간의 가역적 공유 결합을 이용한 하이드로젤 등의 연구 보고가 있었다. 9-11 특히, poly(MPC-co-BMA-co-VPBA) (PMBV)와 poly(vinyl alcohol)(PVA)를 layer-by-layer(LbL)적 층법을 이용하여 다층 하이드로젤 제조에 관한 연구 등이 발 표되었다.⁹⁻¹¹ PMBV의 경우, 소수적 특성을 가지는 *n*-butyl methacrylate(BMA)가 소수성 항암제인 파클리탁셀(paclitaxel, PTX)을 수용화시킬 수 있으며, LbL법으로 PTX 약물 닦지층 의 위치를 조절하여 약물 방출 및 세포 성장 제어가 가능하 였다.^{10,11} 더욱이, 앞서 PMBV의 BMA대신 말단에 3차 아민 그룹을 가지는 N.N-dimethylaminoethyl methacrylate (DMAEMA)를 이용하여 VPBA의 공유 결합뿐만 아니라 이 온결합을 이용할 수 있는 인지질 고분자 poly(MPC-co-DMAEMA-co-VPBA)(PMDV)를 보고하였다. 특히, 알지네이 트(alginate, ALG)를 이용하여 pH 7에서 하이드로젤 제조 및 LbL적층법을 통한 다층 하이드로젤 평가 등이 이루어졌다. 12 ALG는 일반적으로 갈조류(brown seaweed)에서 추출되는 음 이온성 천연 고분자로, 낮은 체내 독성, Ca²⁺ 같은 2가 양이 온과의 젤화 등의 특징이 있으며, ALG는 1,2-diol과 카복실 기를 동시에 가지며 혈관내피성장인자(vascular endothelial growth factor, VEGF)와 친화력이 좋아 VEGF 전달 물질 등 으로도 사용되기도 한다. 12,13 또한 VEGF 방출제어를 통해 혈 관내피세포(human umbilical vein endothelial cells, HUVEC) 성장 촉진이 가능하였다. DMAEMA는 PMBV/PVA 하이드 로젤과 달리 단백질과 같은 거대 생리활성 물질 담지가 가능 한 하이드로젤이 된 것으로 생각되었다. 12,13

본 연구에서는 DMAEMA의 pH 민감성을 이용하여 다양한 pH 범위에서 PMDV/ALG 하이드로젤을 제조하고 가교형성에 사용된 분자간 결합을 확인하였다. 또한 pH 7에서 LbL 적충법을 이용한 다층 하이드로젤 및 ALG층의 VEGF 담지가능성에 대해서도 확인해 보았다.

PMDV

$$\begin{array}{c|ccccc} CH_3 & CH_3 & CH_3 & CH_3 \\ \hline CH_2 & C \\ \hline \\ C = 0 & C \\ \hline \\ OCH_2CH_2OPOCH_2N(CH_3)_3 & OCH_2CH_1N(CH_3)_2 \\ \hline \\ MPC & DMAEMA & VPBA \\ \end{array}$$

Alginate (ALG)

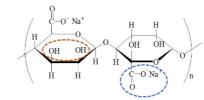


Figure 1. Structure of PMDV and ALG used in this study.

실 험

재료. DMAEMA와 VPBA는 Wako Pure Chemical (Japan)에서 구매하였으며, Alginate(ALG)와 recombinant human vascular endothelial growth factor(rhVEGF165)는 Sigma-Aldrich에서 구매하였다. 모든 시약은 extra-pure 등급을 사용하였으며, 따로 정제하여 사용하지 않았다. 본 연구에서 사용된 인지질 고분자 PMBV⁹ 및 PMDV는¹² 이전에 보고된 방법으로 합성되었다. Figure 1에 사용된 PMDV와 ALG의 구조를 도시하였다.

PMDV 고분자 내의 보론산 활성화 평가. pH 변화에 따라 PMDV 내의 VPBA 활성화도를 측정하였다. 0.01 N HCI과 0.01 N NaOH 용액을 PMDV 용액 내에 첨가하여 pH별로 샘플을 만들어 UV 스펙트로미터로 각 샘플별 흡광도(268 nm)를 측정하였다. 측정된 흡광도는 식 (1)을 이용하여 활성화도를 계산하였다.³

$$B_{\text{ion}}(\%) = \frac{Abs. - Abs._{\text{BH}}}{Abs._{\text{B}} - Abs._{\text{BH}}} \times 100 \tag{1}$$

Abs._{BH}는 pH 1에서의 흡광도, *Abs*._B는 pH 14에서 측정된 흡광도이다. 또한 *Abs*.는 주어진 pH에서의 흡광도이다.

PMDV/ALG 하이드로젤 제조 및 모폴로지 확인. PMDV 수용액은 pH3, 7, 9에서 50 mg/mL의 농도로 각각 만들고, ALG는 DW에 녹여 15 mg/mL의 농도로 제조하였다. pH에 따라, PMDV와 ALG를 1 mL씩 섞어 하이드로젤을 만든다. 그 이후, 액체질소에 넣어 단면을 자른 후, 동결 건조시켜 SEM(scanning electron microscope, SM200, Topcon, Japan)

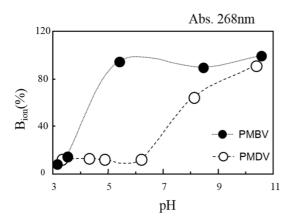


Figure 2. Change in the fraction of borate anion as a function of pH for phospholipid polymer with or without DMAEMA groups. Open circle (○): with DMAEMA; closed circle (●): without DMAEMA.

용 샘플을 만들었다.

FTIR 측정. 각 pH별로 만들어진 PMDV/ALG 하이드로젤을 동결 건조시킨 후, KBr과 함께 pallet 형태로 만들어 Fourier transform infrared spectrometer(FT/IR-615, Jasco, Japan)로 파장 650-4000 cm⁻¹ 범위에서 측정되었다.

PMDV/ALG 하이드로젤의 점탄성 특성 평가. pH 3, 7, 9 환경에서 PMDV와 ALG 하이드로젤의 점탄성 측정을 통해 젤화 및 젤 분해에 대해 레오미터(Rheolograph-Micro, Toyoseiki, Tokyo, Japan)를 이용하여 측정하였다. 사용된 수용액 PMDV(5 wt%, 0.75 mL)와 ALG(5 wt%, 0.75 mL)를 측정용 블레이드(vibration blade) 양쪽에서 챔버에 동시 주입하였다. 탄성 모듈러스(elastic modulus, *G*')과 점성 모듈러스(viscous modulus, *G*')가 기록되었다. 고분자 수용액 주입 후, 일정시간 이후, NaCl(150 mM, pH 3) 또는 1 M 글루코스를 사용하여 각 pH별로 형성된 하이드로젤의 *G*'과 *G*"의 변화를 확인하였다.

적층 하이드로젤 표면 분석. 표면 처리된 티탄늄 표면 위에 pH(3, 7, 9)별로 만들어 놓은 PMDV 수용액(50 mg/mL)과 ALG 수용액(15 mg/mL)을 LbL법으로 번갈아 적층시켰다. 각층별로 코팅된 표면을 건조시킨 후 XPS로 표면 원소 분석을하였다.

Surface Plasmon Resonance(SPR) 측정. 다층 하이드로젤 내의 단백질 내포에 대한 확인을 위해 SPR(SPR-670M, Moritex, Japan)을 이용하여 측정하였다. 수용액 PMDV와 ALG/VEGF는 0.2 wt% 농도로 만들고, Au 기판은 초음파 세척 후 사용하였다.

결과 및 토론

pH에 따른 VPBA 활성화. VPBA는 **pH** 8 이상에서 활성화되면서 1,2-, 1,3-diol과 공유결합을 형성한다고 알려져 있

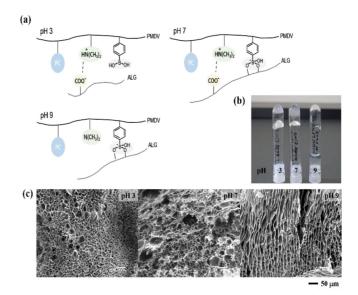


Figure 3. (a) Schematic depicting the structures of PMDV/ALG hydrogel in different pH. (b) Digital images; (c) cross-sectional SEM images of PMDV/ALG hydrogel formed at pH 3, 7, and 9.

다. 본 연구에서 합성된 아민 그룹을 가지고 있는 PMDV의 경우, DMAEMA에 의해 보론산 주변의 미세 pH 환경의 변화가 가능하다. 이에 따라, pH 3~11 범위에서 인지질 고분자내의 보론산 이온의 활성화 정도를 측정한 결과를 Figure 2에 나타내었다. PMBV는 DMAEMA 대신 BMA로 구성된고분자로, 아민그룹에 따른 보레이트 이온 활성화 비교를 위해 사용되었다. Figure 2 결과에서 보여지는 것처럼, PMBV의 경우 pH 7 이상에서 100%에 가까운 활성도를 보여준다.이에 반해, PMDV는 pH 5 부근부터 활성화되어 있음을 알수 있다. 이는 DMAEMA에 영향을 받아 VPBA의 이온화가진행되기 때문이다.³⁴

PMDV/ALG 하이드로젤 평가. Figure 3(a)에는 하이드로 젤의 가교를 유도할 수 있는 분자간 결합력-공유결합과 이온 결합을 표시해 두었다. Figure 3(b)에는 두 수용액을 섞은 후의 하이드로젤 상태를 보여주고 있다. pH 3과 7의 하이드로젤은 단단하게 굳어진 형태로 형성되어 있음을 알 수 있다. 반면, pH 9의 경우, 흐르는 형태의 하이드로젤이 형성되었다. Figure 3(c)에서는 만들어진 하이드로젤을 동결건조 시킨 후, SEM을 통해 단면을 관찰한 결과이다. pH 3과 pH 7의 하이드로젤은 Figure 3(b)에서 예상한 것처럼 촘촘하고 조밀한 기공들이 형성되어 있음을 확인할 수 있었다. 하지만, pH 9에서는 Figure 3(b)에서 보이는 것처럼 하이드로젤의 기공들이 아래쪽으로 흐르는 형태로 형성되어 있었다. VPBA와 ALG 간의 공유결합 만으로는 단단하고 조밀한 형태의 하이드로젤 형성이 되지 않는 것으로 생각된다.

Figure 4에 pH별 PMDV/ALG 하이드로젤의 FTIR 스펙트

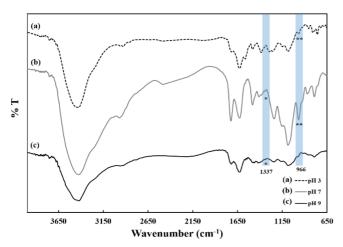


Figure 4. FTIR spectra of PMDV/ALG hydrogels synthesized at pH (a) 3; (b) 7; (c) 9.

럼을 나타내었다. 각 pH별로 제조된 PMDV/ALG 하이드로 젤은 동결 건조 후 측정하였다. 결과에 나타난 것처럼, PMDV의 DMAEMA는 pH 3, 7에서 4차 암모늄 이온(965 cm⁻¹)으로 활성화되고, 이에 해당하는 피크가 pH 9에서 확인되지 않은 것으로 보아 DMAEMA는 3차 아민 그룹 형태로만 존재하는 것으로 판단된다. ¹⁴ 또한 앞서 설명된 pH에 따른 VPBA 그룹의 활성화를 보면 pH 7과 9에서 보로네이트로 활성화됨을 알 수 있었다. 이것은 ALG와의 결합을 통해 boroxol 결합으로 진행되고 1337 cm⁻¹에 약하지만 선명한 피크를 확인할 수 있었다. ¹⁵

PMDV/ALG 하이드로젤의 점탄성 평가. PMDV/ALG 하 이드로젤은 pH에 따라 망상구조를 형성시키는 분자간 결합 을 레오로지를 통해 확인하였다(Figure 5). PMDV와 ALG는 3차 증류수를 사용하여 수용액 형태로 만들었고, HCl, NaOH 를 이용하여 각 pH를 맞추어 사용하였다. Figure 5(a)에는 pH 3에 해당하는 PMDV/ALG 하이드로젤의 결과를 나타내고 있 다. 탄성 모듈러스(G')과 점성 모듈러스(G'')는 두 고분자 용 액을 섞은 후 시간에 따라 변화하고 G과 G"이 교차되어 G이 높아지는 때에 젤화되었음을 확인 할 수 있었다.16 Figure 5(b)에서는 150 mM NaCl에 녹인 ALG와 PMDV 수용액을 섞을 경우, 하이드로젤이 형성되지 않았으며, G"이 초기에는 감소하다가 점차적으로 증가되는 것을 알 수 있었다. 또한 G은 서서히 증가되지만 G''을 역전시킬 정도로 증가되지는 않 았다. 이는 pH 3에서 PMDV/ALG 하이드로젤은 정전기적 인력에 의해 망상 구조가 형성된다는 것을 나타낸다. Figure 5(c)에서는 pH 7에서의 PMDV/ALG 하이드로젤의 결과를 보 여주고 있으며, Figure 5(d)에서는 150 mM NaCl에 녹인 ALG와 PMDV용액을 섞어 G'과 G'을 측정한 결과를 도시하 였다. 특히, Figure 5(d) 결과에서 흥미로운 부분은 하이드로 젤 형성이 확인된 이후, 1 M 글루코스를 주입한 부분이다. 젤

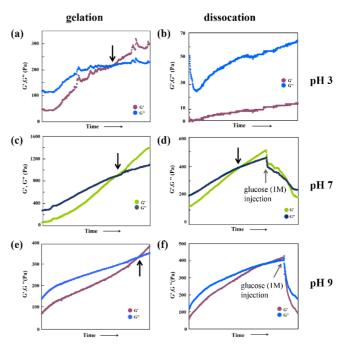


Figure 5. Change in elastic modulus (G') and viscous modulus (G'') during the formation of PMDV/ALG hydrogel (a, c, e); after the injection of 150 mM NaCl (b) or 1 M glucose (d, f).

화가 진행된 상태에서 ALG의 cis-diol보다 글루코스의 cisdiol과의 친화력이 높기 때문에 G"과 G"이 역전되면서 하이 드로젤의 분해가 일어나고 있음을 보여주고 있다. 이것은 pH 7에서 이온결합과 공유결합이 동시에 작용하여 젤화되고 있 음을 알 수 있게 해준다. Figure 5(e, f)에서는 pH 9에 대한 결과를 도시하였다. 앞서 언급한 경우와 마찬가지로 G'과 G" 의 교차된 곳에서 젤화가 일어났다고 판단할 수 있었으며, 그 이후 1M 글루코스 주입을 통해 젤 분해 현상 또한 확인할 수 있었다. pH 3, 9의 하이드로젤과 pH 7의 하이드로젤은 각 각의 모듈러스 값의 차이가 확연히 다름을 알 수 있다. 즉, 젤화된 때의 G'과 G''은 pH 3에서 약 200 Pa, pH 7에서 약 900 Pa, pH 9에서 약 300 Pa로 측정되었다. 이를 바탕으로, PMDV/ALG 하이드로젤은 pH 7에서 더 단단한 형태로 형성 되었다고 설명할 수 있다. 또한 pH 7에서 젤 분해에 대해 확 인할 때, NaCl 용액에 녹인 ALG 사용시에는 G과 G"의 교 차된 값이 약 400 Pa이며, 이온결합뿐만 아니라 VPBA와 1,2diol간의 공유결합으로 하이드로젤이 형성된 것으로 판단된 다. 즉, pH 7에서는 정전기적 인력뿐만 아니라 공유결합에 의해 하이드로젤이 형성되기 때문에 pH 3, 9에서 형성된 젤 보다 더 단단한 젤이 만들어진 것으로 생각된다.

Figure 6에는 PMDV/ALG 하이드로젤 형성에 소요되는 시간을 레오미터로 측정된 결과를 도시하였다. 하이드로젤 제조 시 전해질을 추가하지 않고 각각의 pH에서의 젤화 시간은 pH 3에서 50분, pH 7에서 47분, pH 9에서 86분으로 측

1050 최지연

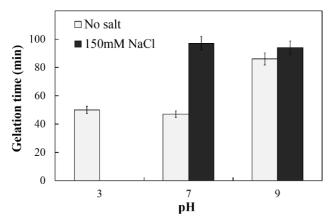


Figure 6. Gelation times of PMDV/ALG hydrogels at pH 3, 7, and 9 with and without added NaCl.

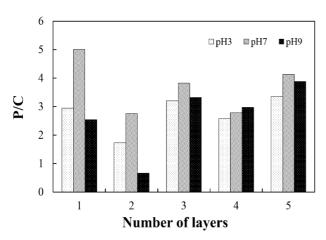


Figure 7. P/C ratio of multilayered PMDV/ALG hydrogels. The even and odd numbers correspond to PMDV and ALG as the outermost layer, respectively.

정되었다. 또한 150 mM NaCl의 전해질이 추가된 경우, pH 3에서는 하이드로젤 형성이 확인되지 않았다. pH 7과 9에서는 97분, 94분씩 소요되었다. pH 7의 경우, 이온결합과 공유결합을 통해 하이드로젤이 형성되기 때문에 가장 빨리 하이드로젤이 형성되는 것으로 생각된다. pH 3과 pH 9의 경우, 각각 이온결합과 공유결합만으로 가교 구조가 만들어 지는데 공유결합보다는 이온결합의 반응 속도가 더 빠른 것을 알 수 있다. 더욱이, 전해질 추가로 PMDV와 ALG간의 이온결합을 방해할 경우, VPBA와 1,2-diol간의 공유결합은 비슷한 시간이 걸리는 것을 알 수 있었다. 이 결과들을 바탕으로도 알 수 있듯이, 각 pH별로 PMDV/ALG간의 하이드로젤 제조에 이용되는 분자간 결합들을 구분지을 수 있었다.

적층 하이드로젤의 확인 및 단백질 담지 확인. LbL 적층 코팅법을 이용해서 다층의 하이드로젤 제조에 관해 XPS를 이용하여 표면 특성 변화를 확인하여 Figure 7에 도시하였다. PMDV는 PC 그룹을 가지고 있기 때문에 P/C 비율이 높게

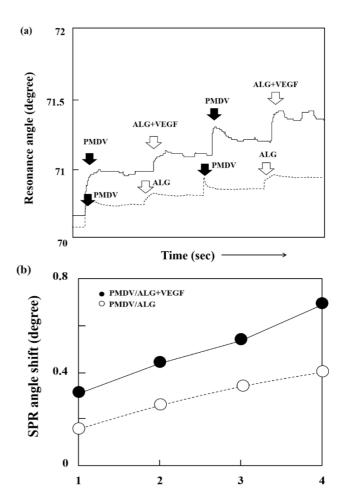


Figure 8. (a) SPR spectra with the injection of PMDV (1 mg/mL) and ALG (0.3 mg/mL) loaded with and without VEGF; (b) shifts in SPR angle as a function of number of layers; PMDV/ALG loaded with VEGF (closed circle) and PMDV/ALG loaded without VEGF (open circle).

Number of layers

나오는데 반해, ALG의 경우, PMDV층보다 P/C 비율이 낮은 것을 확인할 수 있었다. 이런 경향은 pH 3, 7, 9에 따라 크게 달라지지 않았으나, 고분자 층이 쌓여 갈수록 P/C 비율의 차이가 줄어드는 것은 PMDV와 ALG가 섞이기 때문인 것으로 LbL법으로는 5층 이후부터 코팅된 최외각층의 특성이 사라진다는 것을 의미한다.9

Figure 8에는 SPR을 이용해서 생리활성 물질 중 하나인 VEGF 단백질 담지 가능성에 대해 확인한 결과를 나타내었다. 이때 사용된 PMDV 수용액은 pH 7로 조절하였고, PMDV 또는 ALG 흡착 이후 PBS(pH 7)용액으로 세척하는 과정을 4번 반복하였다. pH 3과 9에서는 단백질 변성의 원인이 되므로 SPR 실험을 진행하지 않았다. Figure 8에 나타낸 결과를보면, PMDV층과 VEGF 담지된 ALG층이 쌓일수록 공명각의 증가(Figure 8(a))를 확인할 수 있다. 또한 SPR 각 이동에

대한 결과(Figure 8(b))에서 PMDV와 VEGF 담지된 ALG층이 안정적으로 적충되고 있음을 알 수 있었다. 하지만, PMDV와 ALG만으로 적충될 경우, 공명각의 증가 및 SPR각 이동이 VEGF 담지된 경우보다 크기 않음을 알 수 있다. 즉, 고분자층 및 VEGF 담지층이 코팅된 이후 PBS 세척과정을 통해 비특이적으로 흡착된 단백질 또는 고분자들을 탈락시켰음에도 불구하고 코팅되는 고분자 층 수와 함께 SPR 각 이동또한 일정하게 증가되었다. VPBA와 cis-diol간의 결합과 ALG/VEGF간의 결합이 가능하기 때문인 것으로 설명할 수 있다.17

결 론

본 연구에서는 인지질 고분자 PMDV와 ALG간의 정전기적 인력과 공유결합을 이용한 하이드로젤의 제조 및 그에 대한 특성 평가를 수행하였다. 특히, PMDV/ALG 하이드로젤은 pH 변화에 따라 VPBA의 활성 및 DMAEMA의 이온화에 의해 망상구조를 형성시키는 분자간 결합을 제어할 수 있었다. 특히, pH 7에서는 공유결합과 이온결합으로 하이드로젤이 형성되고, 분자간 결합을 저해하는 글루코스나 전해질로 하이드로젤의 분해를 유도할 수 있었다. 또한 LbL 적층법을 통해 다층 구조의 하이드로젤 제조 및 ALG층에 VEGF 답지 가능 여부 하이드로젤 제조를 통해 약물 방출 제어에 대한 가능성도 확인할 수 있었다.

감사의 글: 본 연구는 한국에너지기술연구원의 주요사업 (B7-2441)을 재원으로 수행한 연구과제의 결과입니다. 또한 본 논문의 인지질 고분자 합성 및 하이드로젤 특성 평가에 대해 함께 논의해 주신 도쿄대 이시하라(K. Ishihara) 교수님 께 감사드립니다.

참 고 문 헌

- 1. E. Calo and V. V. Khutoryanskiy, Eur. Polym. J., 65, 252 (2015).
- 2. E. M. Ahmed, J. Adv. Res., 6, 105 (2015).
- D. Shiino, Y. Murata, A. Kubo, Y. J. Kim, K. Kataoka, Y. Koyama, A. Kikuchi, M. Yokoyama, Y. Sakurai, and T. Okano, J. Control. Release, 37, 269 (1995).
- 4. I. Hisamitsu, K. Kataoka, T. Okano, and Y. Sakurai, *Pharm. Res.*, **14**, 289 (1997).
- 5. S. Sawada, Y. Iwasaki, N. Nakabayashi, and K. Ishihara, *J. Biomed. Mater. Res.*, **79**, 476 (2006).
- K. Ishihara, H. Nomura, T. Mihara, K. Kurita, Y. Iwasaki, and N. Nakabayashi, *J. Biomed. Mater. Res.*, 39, 323 (1998).
- 7. K. Ishihara, H. Oshida, Y. Endo, T. Ueda, A. Watanabe, and N. Nakabayashi, *J. Biomed. Mater. Res.*, **26**, 1543 (1992).
- 8. K. W. Nam, J. Watanabe, and K. Ishihara, *Biomacromolecules*, 3, 100 (2002).
- 9. J. Choi, T. Konno, R. Matsuno, M. Takai, and K. Ishihara, *Colloids Surf. B*, **67**, 216 (2008).
- J. Choi, T. Konno, M. Takai, and K. Ishihara, *Biomaterials*, 30, 5201 (2009).
- J. Choi, T. Konno, M. Takai, and K. Ishihara, *Biomaterials*, 33, 954 (2012).
- J. Choi, T. Konno, M. Takai, and K. Ishihara, Curr. Appl. Phys., 9, 259 (2009).
- 13. J. Choi, T. Konno, and K. Ishihara, *Biomater. Biomed. Eng.*, **1**, 1 (2014).
- 14. X. Hu, X. Lin, H. Zhao, Z. Chen, J. Yang, F. Li, C. Liu, and F. Tian, *Materials*, **9**, 376 (2016).
- C. Cheng, X. Zhang, Y. Wang, L. Sun, and C. Li, New J. Chem., 36, 1413 (2012).
- 16. M. Kimura, K. Fukumoto, J. Watanabe, and K. Ishihara, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, **15**, 631 (2004).
- 17. A. Saito, T. Konno, H. Ikake, K. Kurita, and K. Ishihara, *Trans. Mater. Res. Soc. Jp.*, **35**, 127 (2010).